Lane Medical Library

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK ZU MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Alfred Schittenhelm

STANFORD UNIVERSITY
NOV
17
1938
LIBRARY

Vier Fälle von Agranulocytose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

WALTER LAUER-SCHMALTZ

aus Offenbach a.M.

München 1938

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK ZU MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Alfred Schittenhelm

Vier Fälle von Agranulocytose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

WALTER LAUER-SCHMALTZ

aus Offenbach a.M.

München 1938

Referent:

Professor Dr. Alfred Schittenhelm

Tag der mündlichen Prüfung:

22. Dezember 1936

MEINEN ELTERN

Vier Fälle von

Agranulocytose.

Das Krankheitsbild:

Jm Jahre 1922 wurde von *Werner Schultz* eine Krankheit beschrieben, deren auffallendstes Symptom ein hochgradiger Schwund der Granulocyten im Blutbild ist. Sie erhielt daher von ihm den Namen Agranulocytose.

Die Krankheit geht einher mit entzündlichen Mund- und Rachenschleimhautprozessen, die meist gangränesizieren und nekrotisch werden. Diese ergreifen häufig Zunge, harten und weichen Gaumen, ja auch Pharynx und Larynx. Aber nicht nur dort, sondern auch an den sonstigen Schleimhäuten des Körpers können Nekrosen entstehen. Ferner sind solche an der Haut beobachtet worden. — Eine Vergrößerung der Milz und der Leber wurde in einem Teil der Fälle beobachtet. Ziemlich häufig tritt Ikterus auf. Auch Hautausschläge der verschiedensten Arten sind nicht selten beobachtet worden.

Der Verlauf ist sehr verschieden. Meist ist die Prognose schlecht (50—80% Mortalität). Die Patienten gehen häufig in wenigen Tagen zugrunde. In anderen Fällen kommen Heilungen vor, wobei die Krankheit manchmal einen chronisch-rezidivierenden Verlauf zeigt. In den freien Intervallen ist das Blutbild dann noch verändert im Sinne einer absoluten oder relativen Verminderung der Granulocyten. — Die Patienten zeigen meist hohes Fieber remittierender oder kontinuierlicher Art. Fälle mit niedrigeren Temperaturen haben meist eine günstigere Prognose. — Auffällig ist, daß die Krankheit meist Frauen, seltener Männer befällt.

Man unterscheidet heute eine Reihe von Formen der Agranulocytose, bezw. man trennt einige sehr ähnliche Krankheitsbilder von dem der eigentlichen Agranulocytose ab, und zwar nach folgenden Gesichtspunkten: Einmal danach, ob das rote Blutbild, einschließlich der Blutplättchen, ebenfalls verändert ist oder nicht. Im ersteren Falle spricht man von Panmyelophtise *(Frank)* oder Amyelie *(Klemperer)*, bezw. auch, anknüpfend an das Auftreten von hämorrhagischen Diathesen bei diesen Formen, von hämorrhagischer Aleukie. — Im zweiten Falle, bei dem lediglich das weiße Blutbild verändert ist, handelt es sich um die eigentliche Agranulocytose, bei der jedoch ätiologisch wieder zwei Gruppen zu unterscheiden sind. Es hat sich nämlich bei der Beschreibung einer großen Reihe von Fällen herausgestellt, daß die

Krankheit häufig auf eine Schädigung des granulopoetischen Apparates durch eine Anzahl bekannter Giftstoffe zurückzuführen ist. Diesen ätiologisch klaren Fällen stehen diejenigen gegenüber, bei denen die Krankheit anscheinend gesunde Menschen trifft, ohne daß bisher irgend eine ersichtliche Ursache zu erkennen wäre. Die erste Gruppe bezeichnet man als symtomatische oder sekundäre Agranulocytose, während letztere Gruppe als echte oder primäre Agranulocytose bezeichnet wird.

Die Vielzahl der Formen läßt es für geraten erscheinen, von einem agranulocytotischen Symtomenkomplex zu sprechen, da es hierdurch wohl am besten gelingt, der klinischen Einheit des Krankheitsbildes gerecht zu werden, ohne eine ätiologische Einheit annehmen zu müssen.

Die Ätiologie:

Über die Ätiologie der Krankheit herrscht noch keine Klarheit, obwohl einige Ursachen bekannt sind. Man hat z. B. Fälle beobachtet, bei denen eine Agranulocytose schon durch geringe Dosen von Salvarsan in verschiedener Form (Arbeiten von *Steiner, Gorke, Spiethoff, Citron, Hirschfeld, Aubertin, Blancstein, Lehmann, Bock* u. a.), ferner durch Solganal, Sanocrysin, Salicyl, Athophan, Amidopyrin (Pyramidon) u. a. entstanden ist, um nach Absetzen dieser Mittel in Heilung überzugehen und nach erneuten Gaben wieder aufzutreten u. s. f. Dabei zeigte es sich, daß die Patienten weniger auf die Dosis als vielmehr auf das Gift als solches mit einer Agranulocytose reagieren *(Bock)*. Hier scheint es sich um eine Art allergischer Reaktion zu handeln, die immer nur ganz besondere Individuen betrifft. — Auch auf Röntgen- und ähnliche Bestrahlungen hin ist das Auftreten von Agranulocytose beobachtet worden, wobei eine schädigende Strahlenwirkung auf das blutbildende Gewebe angenommen wird. Wahrscheinlich findet jedoch auch eine Schädigung des blutbildenden Gewebes im oben beschriebenen Sinn bei denjenigen Fällen statt mit positiven Blutkulturen von Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, Colibakterien usw. durch die Toxine dieser Bakterien. Ob in diesen septischen Fällen der Infekt oder das typische Blutbild bezw. die Nekrosen primär sind, ist bisher noch strittig.

E. Frank vertritt in einer Abhandlung die Ansicht, daß es sich bei den aplastischen Anämien und den ihnen verwandten Krankheiten um eine primäre toxische Myelopathie handelt. Er lehnt jedoch die „banalen bakteriellen Giftstoffe" als Ursache der Markschädigung ab. Als sichere Ursache beschreibt *Frank*, gestützt auf die Arbeiten von *Santessor* (1897) und *Selling* (1910) die Wirkung von Benzol auf die Leukopoese. Ferner führt er einige Fälle von aleukämischer Wirkung des Arsenobenzols (Salvarsan) an. Diesen exogenen Noxen gegenüber hält er die aleukämische Wirkung der Röntgenstrahlen für endogen bedingt durch ein Gift, das sich erst durch die Bestrahlung intermediär bildet. Eine ähnliche Theorie vertritt *Hartwich* bei seinem Hinweis auf Leberschädigungen durch Salvarsan und Alkohol, die seiner

Meinung nach bei den zweifellos bestehenden Beziehungen zwischen Knochenmark und Leber die Ursache einer Agranulocytose sein könnten. Auffällig sind in dieser Beziehung zwei von *Harkins* beschriebene Fälle, bei denen Leberextrakt gegeben worden war, und die in Heilung übergingen. Auch *Naegeli* ist der Ansicht, daß die „Granulocytopenie" zu den Panmyelopathien gehöre, da bei diesen Krankheiten im Anfangsstadium oft nur ein System des Marks befallen werde.

A. Schittenhelm ist der Ansicht, daß es sich bei der Agranulocytose in vielen Fällen um das Extrem einer bakteriellen Toxinwirkung handle und geht dabei mit *Marchand* einig, während *Türk* und *Stursberg* von einer Funktionsanomalie sprechen, bei der der granulopoetische Apparat nicht funktioniert. *Brogsitter* und *von Kress* vertreten die Meinung, in der Agranulocytose eine Form verschiedener Wirkungen bakterieller Gifte auf die blutbildenden Organe vor sich zu haben; sie zeigen, daß es Übergangsformen zu verwandten Blutkrankheiten gibt. *Schittenhelm* läßt jedoch die Frage offen, in wieweit eine elektive Wirkung der bakteriellen Noxe vorliegt oder die individuelle Reaktionsfähigkeit zum Zustandekommen der Krankheit maßgebend ist. —

In ähnlicher Weise halten folgende Autoren die Agranulocytose für eine Folge septischer Allgemeininfektion: *Brogsitter* und *v. Kress, Chiari, David, Ehrmann, Fehr, Hirsch, Houser, Jagič, Köhler, Naegeli, Preuß, Redlich, Rose, Schottmüller, Sternberg, Zadek, Zikowski.* Den bisher genannten Autoren, die die Agranulocytose (mit Ausnahme von *Türk* und *Stursberg*) als Folge bekannter toxischer Ursachen ansehen, steht eine Reihe von Forschern gegenüber, welche die Krankheit auf einen spezifischen, bisher unbekannten Erreger zurückführen wollen. Diese Ansicht vertritt vor allem der erste Beschreiber *W. Schultz.* Ferner *Bantz, Elkeles, Hartmann, Hartwich, Jakobowitz, Kaznelson, Léon, Licht, Stern, Ottenheimer, Julius Weiß.* Diese Forscher sehen in den häufig positiven Blutkulturen die durch das Fehlen der Granulocyten bedingte Folge. Sie sehen also die Sepsis als sekundär an. — *Friedemann* zieht das häufigere Auftreten der Agranulocytose bei Frauen zu einer Erklärung auf Grund endokriner Störungen heran, auch *Hartwich* spricht von der Wahrscheinlichkeit dieser Annahme. Ein Zusammenhang der Ovarien und der Nebenschilddrüse mit der Knochenmarksfunktion weist *Holtz* im Tierversuch nach. Er zeigte, daß, wenn man das Sexualhormon steigert und gleichzeitig den Ca-Spiegel im Blute senkt, man ein Blutbild findet, in dem die Thrombocyten ganz fehlen und die Erythropoese gestört erscheint. Das klinische Bild ähnelt dem Morbus Werlhof.

Fassen wir nun die ätiologischen Gesichtspunkte zusammen, so sehen wir zwei größere Gruppen. Beide haben gemeinsam, daß ihnen zur restlosen Erhärtung ihrer Theorien noch der schlüssige Beweis fehlt. Zum ersten die Gruppe um *Werner Schultz,* welche das unbekannte Virus als Ursache annimmt. — Es liegt auf der Hand, daß diese Theorie erst mit der „Entdeckung" des Virus als bewiesen gelten kann. — Die zweite Gruppe ist bedeutend größer. Es sind alle diejenigen, die in ihren Theorien den „konstitutionellen

Faktor" miteinbeziehen müssen. Ohne diesen Faktor ist keiner der Fälle sekundärer Agranulocytose denkbar, denn sonst müßten ja alle Patienten, die mit den in Frage kommenden Medikamenten behandelt wurden, eine Agranulocytose bekommen. Aber auch die spezifischen Allgemeininfektionen müßten dann alle als Agranulocytose verlaufen. Genau so ist es mit den Schädigungen durch Bestrahlungen, den endokrinen Störungen und den Schädigungen durch intermediär entstehende Toxine. Für den konstitutionellen Faktor fehlt aber, wie schon erwähnt, auch noch der Beweis, und dieser ist einwandfrei nur durch den Nachweis der ererbten Krankheitsdisposition zu erbringen, wenn man nicht die eigenartige Reaktion bestimmter Individuen auf Pyramidon usw. hierher rechnen will.

Aber nicht nur durch den oben beschriebenen Mangel kompliziert sich das ätiologische Bild der Krankheit, sondern vor allem dadurch, daß für jede Theorie der in der zweiten Gruppe angeführten Art sich einige Fälle erbringen lassen, die sicher einwandfrei beobachtet sind, die aber durch andere Fälle scheinbar widerlegt werden. Gewiß sind manche Krankheitsbilder beschrieben worden, die eigentlich nicht zur Agranulocytose gehören. Betrachtet man jedoch die übrigen, so bleibt immerhin der Eindruck, daß alle die beschriebenen Ursachen krankheitsauslösend wirken können. Hiermit führt aber die Überlegung zwangsläufig auf die tiefere Ursache und diese ist m. E. doch die mehr oder minder starke konstitutionelle Disposition. Der Beweis in dieser Richtung läßt sich vielleicht später auf Grund der heute geförderten erbbiologischen Bestrebungen und des daraus resultierenden Materials führen.

Pathogenese und pathologischer Befund:

Die einwandfreie Erklärung für das Verschwinden der Granulocyten aus dem Blut findet man in vielen Fällen bei der Untersuchung des Knochenmarks. Man findet dabei eine auffällige Athrophie desselben mit völligem oder wenigstens annäherndem Fehlen der Granulocyten. Erhalten bleibt in den typischen Fällen das Stützgewebe mit einigen Zellen der lymphatischen Reihe; die Erythropoese ist meist fast ungestört. Das gesamte Bild ähnelt demjenigen sehr, das sich bei Tieren durch Thorium X bezw. Benzolvergiftung erreichen läßt (Versuche an Kaninchen von *Kleeberg*). — Besteht nun eine Schädigung des Knochenmarks, so ist es durchaus möglich, daß nach der elektiven Schädigung der Leukopoese beim Bestehenbleiben der Noxe noch eine weitere Schädigung der Erythropoese auftritt und sich aus dem anfänglichen Bild einer Agranulocytose dasjenige einer Panmyelophtise entwickelt. Gelingt es, die Noxe festzustellen und auszuscheiden, was bei den sekundären Agranulocytosen möglich sein kann, so findet man, falls das granulopoetische System sich erholt, Zustände, die akuten Myelosen sehr ähnlich sehen. Nach einer kurzen Zeit, in der massenhaft Myeloblasten und Myelocyten auftreten, findet sich eine Rückkehr zu normalen Werten, und die Patienten erholen sich.

Der eben beschriebenen Form mit Schädigung der Zellbildung im Mark steht eine andere gegenüber, bei der die Ausschwemmung der Zellen ins Blut gehemmt ist. Die Wirkung ist dieselbe. Nur findet man bei Knochenmarkspunktion reichlich Elemente der myeloischen Reihe, die im Blut vermißt werden. — Eine weitere Erklärung dieser Erscheinung sucht *Hellmann* darin, daß die Granulocyten außerhalb des Marks schneller zerfallen als neue ausgeschwemmt werden.

In den meisten Fällen sind die Tonsillen verändert. Oft zeigen sich Nekrosen. Die regionären Lymphdrüsen sind meist geschwollen. Manchmal findet sich bei chronisch verlaufenden Fällen eine Lymphocytose, oft auch eine Vermehrung der Monocyten. — Häufig findet man eine Milzschwellung, wie sie bei Sepsis aufzutreten pflegt. — Nicht selten sind Veränderungen der Leber, welche durchaus nicht einheitlich sind. In seltenen Fällen finden sich Nekrosen, sowohl herdförmige wie multiple. Ferner ist Hepatitis parenchymatosa, Ikterus, Subchronische Leberathrophie und beginnende Lebercirrhose im hyperthrophischen Stadium beobachtet worden. Dieses häufige Auftreten von Leberschädigungen brachte *Schäfer* zur Vermutung von Zusammenhängen zwischen Lebererkrankungen und Agranulocytose. — Der Magendarmkanal zeigt oft nekrotische Geschwüre, die scharf gegen die Umgebung abgesetzt sind, deren Grund mit einer schmutziggrauen Membran belegt ist. — Bei sämtlichen Organen fällt das Fehlen der granulocytären Zellreaktion auf.

Therapie:

Eine sichere Therapie der primären Agranulocytose gibt es bisher nicht. Da die Ursache der Krankheit unbekannt ist, muß man sich auf eine symptomatische Behandlung, insbesondere des Leukocytenschwundes und der Nekrosen beschränken. — Mit wechselndem Erfolg wurden bisher Röntgenreizbestrahlungen mit kleinsten Dosen angewendet. Ebenso alle anderen therapeutischen Maßnahmen, wie Bluttransfusionen oder die Gabe von Reizkörpern (Milch, Omnadin, Kaseosan usw.), wobei in jeder Hinsicht größte Vorsicht zu beobachten ist, um irgendwelche Belastungen des Organismus zu vermeiden. An Medikamenten gibt man Arsenpräparate in kleinsten Dosen (0,075 g Neosalvarsan), außerdem Adrenalin (1 mal täglich 0,5—1,0 mg subcutan) und Thyroxin (1 mg pro Tag per os). Vergrößert man die Dosen, so muß das Blutbild aufs peinlichste beobachtet werden. — Weiterhin wurden Leberpräparate gegeben. Amerikanische Autoren *(Jackson, Parker* und *Taylor)* berichten über günstige Wirkungen von Pentose-Nucleotid, ebenso sollen Knochenmarksextrakte (Squibbs Leukocyten-Extrakt) günstig sein. Zur direkten Beeinflussung der Nekrosen bezw. der Zahnfleischblutungen wurden Pinselungen mit Neosalvarsan und Milchsäure versucht.

Fall I.

H . . . ., E . . . ., Verkäuferin, geb. 14. VII. 1919,
Eintritt: 30. IV. 34. gest. 16. V. 34.

Klinische Diagnose: Tonsillarabszeß links, Angina necroticans bei Agranulocytose.

Bericht:

Familienanamnese: Ergibt keinerlei Beziehung zu der Krankheit.

Eigenanamnese: Die Patientin hat an Kinderkrankheiten keine Erinnerung. Mit $1\frac{1}{2}$ Jahren machte sie eine Lungenentzündung durch. Seit dem 7. Lebensjahr stellte sich alljährlich eine Halsentzündung mit Schluckschmerzen ein, die jedoch immer nach 2—3 Tagen abgelaufen sei, ohne Fieber zu verursachen.

Vita sex.: Menarche noch nicht eingetreten.

Krankheitsbericht:

Die Erkrankung begann am 22. IV. 34 mit Schluckschmerzen, Fieber und Müdigkeitsgefühl. Der herbeigerufene Arzt verordnete Bettruhe, Halswickel und Gurgeln. Die Pat. lag bis zum 30. IV. zuhause. Das Fieber schwankte zwischen 38 und 39°.

Da die Beschwerden zunahmen, insbesondere das Schlucken immer schlechter ging, wurde die Kranke am genannten Tag in die Klinik eingewiesen.

Aufnahmebefund:

Blasses Mädchen, Gewicht 47,2 kg. Sichtbare Schleimhäute mäßig durchblutet. Zunge feucht, dick weißlich belegt. Die Gegend des linken Gaumenbogens ist stark vorgewölbt, die Uvula nach rechts gedrängt. Die linke Tonsille ist von schmierigen, schwärzlich-grauen Massen bedeckt. Rechter Gaumenbogen und Tonsille sind ohne Befund. In der Gegend beider Kieferwinkel, vor allem links, sind sehr druckempfindliche, etwa kirschkerngroße Drüsen fühlbar.

Die Bauchdecken sind weich, etwas meteoristisch aufgetrieben, der Leberrand befindet sich in der Mamillarlinie etwa 1 Querfinger oberhalb des Rippenbogens. Die Milz ist bei tiefer Inspiration deutlich fühlbar, etwa 12 cm breit.

Der sonstige Befund ist normal.

Blutsenkung: nach 1 Stunde 70; nach 2 Stunden 104; M. S. W. 61.

Blutbilder: Leucopenie, Granuloc. um 30 %, Lympho. um 60 %. Siehe besondere Aufstellung.

Verlauf:

1. V. Der Tonsillarabszeß wird sofort breit eröffnet. Es entleert sich etwa ein Eßlöffel dünnflüssigen nicht übelriechenden Eiters.

2. V. Ergebnis einer Rachenabstrichkultur: Hämolytische vergrünende Streptokokken.

3. V. Die Patientin hat immer noch hohes Fieber. Der Belag der linken Tonsille hat auf den linken Gaumenbogen übergegriffen; Teile des Gaumenbogens und der Tonsille sind nekrotisch zerfallen. Das Blutbild ist im Wesentlichen unverändert (siehe Aufstellung). Therapeutisch werden Röntgenreizbestrahlungen durchgeführt, außerdem werden 2 mal täglich 5 ccm Nucleotrat intramusculär gegeben. (Über Therapie siehe besondere Aufstellung.)

5. V. Subjektiv und objektiv keine wesentlichen Veränderungen.

6.—15. V. Es finden sich außer dem bakteriologischen Befund keine Eintragungen im Krankenblatt.

16. V. Es tritt plötzlich Hämoptoe auf. Die Patientin kommt unter dem Zeichen einer Verblutung und denen der Erstickung ad exitum.

12. V. *Bakteriologischer Befund:*

2 Blutplatten ergaben Sterilität.

Blut in Traubenzuckerbouillon ergab nach Anreicherung Sarzinen.

Forschen nach Angina Plaut-Vincenti sowie nach Diphterie blieb ergebnislos.

Pathol. Anat. Befunde.

Sektionsbefund:

Ausgedehnte schmierige Nekrosen im Bereich des linken Rachens. Der Knochen am Kiefernwinkel liegt frei. Die linke Hälfte der Epiglottis und die am linken Ast des Zungenbeins ansetzende Muskulatur sind zerfallen. Das Zungenbein ragt nackt in die Mundhöhle. Im Nekrosegebiet findet sich die aneurysmatisch erweiterte Arteria lingualis, an mehreren Stellen arrodiert. Trachea und Bronchien sind bis in die feinsten Verzweigungen mit Blut angefüllt. Das Knochenmark ist eher graurötlich im Sinne der Leukämie verändert.

Histologischer Bericht:

Niere: Auffallende Hyperämie. Schädigung des Epithels der Kanälchen im Sinne der trüben Schwellung. In einer Vene der Rinden-Markgrenze ein Endothelknötchen. Hier auch ein perivasculärer Entzündungsherd.

Leber: Geringe Verfettung. Keine nennenswerte mesenchymale Reaktion.

Milz: Weiße Pulpa gut entwickelt, rote Pulpa mit erweiterten Sinus und unregelmäßiger Blutfüllung. Reticulo-Endothelien vermehrt; keine myeloische Reaktion.

Knochenmark: Sehr zellreich. Viele Megakaryocyten, einige Myeloblasten, massenhaft Promyelocyten und Myelocyten auch Erythroblasten. Diese Zellen reichlich in Mitose anzutreffen. Die neutrophile Granulierung durchweg schlecht, oft nur angedeutet. Eosinophile Granulocyten in mäßiger Zahl, gut granuliert.

Lymphknoten: Am Lungenhilus eine Drüse mit großzelliger tuberkulöser Hyperplasie. Zwei andere Drüsen mit stark aktivem Reticuloendothel. Vermehrung der Lymphocyten und Reticuloendothelien (Mitosen), keine myeloische Umwandlung.

Darm: Unspezifische Geschwüre mit lymphozytärer Reaktion und histiocytärer Reaktion in der Submucosa.

Knochenmarksausstrich: Es wurden hauptsächlich basophile Myeloblasten, Promyelocyten und Myelocyten gefunden. Die Granulocyten sind vermindert; die Granulierung erscheint vielfach unvollkommen.

Die Obduktion erfolgte am 17. V. 1934. S. Nr. 504/34.

Therapie:

1. V.	Halswickel; Gurgeln; Mischpulver; Eiskrawatte; Mischpulver mit Cod.; Chinin 0,2.
2. V.	Salvarsanpinselung; Salvarsan 2×0,15 i. V.; Codein 15 gtt.; Chinin 0,2; Pyramidon 0,2.
3. V.	Röntgenreizbestrahlung, Sternum, beide Scapulae, je 5% HED (30r); Salvarsanpinselung; Codein; Salvarsan 2×0,15 i. V.
4. V.	Sympatol, 2stdl. 20 gtt.; Nucleotrat 2×10 ccm i. m.
5. V.	Sympatol wie oben; Röntgenreizbestrahlung, beide Hand- und Fußrücken, 5% HED (30r).
6. V.	Sympatol wie oben; Nucleotrat 3×10 ccm intramusc.
7. V.	Sympatol 3×2 ccm; Nucleotrat 4×10 ccm; Sympatol 2stdl. 20 gtt.
8. V.	Sympatol wie oben; Nucleotrat wie oben; Dilaudid als Supp.; Colargol 1 ccm; Adrenalin.
9. V.	Bluttransfusion 100 ccm; Adrenalin 2stdl. 0,5 ccm; Thyroxin 2×0,5 mg; Nucleotrat 10 ccm.
10. V.	Adrenalin; Sympatol; Nucleotrat; wie oben.
11. V.	Adrenalin; Sympatol; Nucleotrat; wie oben; Silber-Salvarsan i. v. 0,075 ccm.
12. V.	Adrenalin; Sympatol; Nucleotrat; wie oben. — Pyramidon 1stdl. 0,1; Bluttransfusion; Nährklysma 2mal.
13. V.	Adrenalin; Sympatol; Nucleotrat; wie oben. — Pyramidon 3stdl. 0,1; Nährklysma 2mal.
14. V.	Adrenalin; Sympatol; Nucleotrat; Nährklysma; w. oben.
15. V.	Adrenalin; Sympatol; Nucleotrat; wie oben. — Silber-Salvarsan i. v. 0,075 ccm.
16. V.	Sollux 10 Min. (Exitus letalis)

Fall II.

K . . . ., A . . . ., Kaufmannswitwe, Alter: 56 Jahre,
Eintritt: 3. XII. 1934. gest. 9. XII. 1934.

Klinische Diagnose: Agranulocytose.

Bericht:

Familienanamnese: Wurde nicht aufgenommen.

Eigenanamnese: Die Patientin hat an Kinderkrankheiten keine Erinnerung und gibt an, sonst nie krank gewesen zu sein.

Vor 6 Jahren habe sie starke Unterleibsblutungen gehabt und sei damals ausgekratzt worden. Danach sei einmal bestrahlt worden, dann sei die Regel noch 2 mal gekommen und dann ausgeblieben.

Krankheitsbericht:

Etwa vor 4 Wochen vor dem Tag der Aufnahme bekam die Patientin starkes Nasenbluten. Sie ging zum Arzt, der die Nase tamponierte; es habe aber immer noch nachgeblutet. Nach 24 Stunden sei der Tampon gezogen worden, und es habe wieder zu bluten angefangen. Sechs Tage lang habe es immer noch geblutet; dann bemerkte die Patientin im Munde am Unterkiefer eine Blase. Sie ging zum Arzt, der die Blase entfernte; dabei sei es zu sehr starker Blutung gekommen. Die Wunde sei dann tamponiert worden, sie habe sehr stark geeitert. Nachts habe sie seit der Zeit Beklemmungen gehabt. Sie habe stark an Gewicht verloren und seit 14 Tagen hohes Fieber. Die Patientin klagt auch über Schluckbeschwerden. Da sie immer elender wurde, weist der Arzt sie am 3. XII. 34 in die Klinik ein.

Aufnahmebefund:

Mittelgroße, sehr elende, auffallend blasse Patientin in gutem Ernährungszustand. Starker Fötor ex ore. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Keine Ödeme, keine Exantheme, keine allgemeinen Drüsenschwellungen.

Mund: Die Zunge ist mit dicken braunen Massen belegt. Eckzahn, 2. Schneidezahn und 1. Prämolarer links unten stark kariös. Zahnfleisch taschenförmig abgehoben, ulceriert und in größerer Ausdehnung von schmierigen Belägen bedeckt. Linker Unterkiefer etwas geschwollen; Drüsen nicht tastbar.

Herz: Querstehend, etwas nach links verbreitert. Über allen Ostien lautes systolisches Geräusch. Stark beschleunigte Aktion (140/Min.) mit vereinzelten Extrasystolen.

Abdomen: Leber in der Mamillarlinie 2 Finger unter dem Rippenbogen fühlbar. Sonst keine pathologischen Resistenzen.

Milz: Eben fühlbar.

Nieren: Ohne Befund.

Nervensystem: Rechts Babinski und Oppenheim positiv. Achillesklonus auslösbar.

Der sonstige Befund ist normal.

Blutsenkung: nach 1 Stunde 155; nach 2 Stunden 170.

Blutbild: Leukocytenzahl durchschnittlich 3000. 15% Granulocyten, 84% Lympho., 1% Mono. Das rote Blutbild zeigt eine erhebliche Anämie: Ery. 1,6 Mill.; Hb. 22%; F.I. 0,7. Im Weiteren siehe besondere Aufstellung.

Verlauf:

4. XII. Patientin klagt über Schwäche im rechten Arm und Bein. Es ist kein Reflexunterschied feststellbar. Rechts Babinski und Oppenheim positiv.

Zahl der Leukocyten: 3600. (Sonstiges Blutbild siehe Tabelle.) Beim Adrenalinversuch steigen die Leukocyten nach 5 Min. auf 10.200, sind aber bereits nach 10 Min. wieder auf den Anfangswert von 3600 abgesunken.

Röntgenaufnahmen des linken Unterkiefers ergaben:

Kranke Partie des linken Unterkiefers in Zahnaufnahmeeinstellung:

Außer spitzer Exostosenbildung, welche scharf abgegrenzt ist, kein besonderer Befund.

Seitliche Aufnahme des Unterkiefers mit Anliegen der kranken Seite:

Unregelmäßige Exostosenbildung am oberen Rand des Unterkiefers, teilweise verwaschen gezeichnet. Die dichtere Begrenzung des Unterkiefers nach oben ist an der betreffenden Stelle unterbrochen.

Röntgendiagnose: Periostitis ossificans nach Eingriff? Destruierender Tumor?

Eine *Lungenaufnahme* im Liegen ergibt: Pulmonale Stauung.

5. XII. Zustand unverändert. Pat. bekommt täglich 4 mal 3 Teilstriche Adrenalin und 2 mal 1 Tabl. Thyroxin, abends ist die Pat. sehr unruhig, sie bekommt 1 ccm Luminal-Natrium und 0,01 Morphium.

6. XII. Infusion von 250 ccm Traubenzucker plus 0,5 mg Strophantin plus 1 ccm Sympatol. 2 mal täglich 10 ccm Nucleotrat. Nach der Infusion geringer Schüttelfrost, von dem sich die Pat. rasch erholt.

7. XII. Bluttransfusion von 200 ccm derselben Gruppe (A). Nach der Infusion geringer Schüttelfrost. Pat. sieht sehr elend aus. Die Leukocyten steigen bis 9200, wohl als Ergebnis der Bluttransfusion.

8. XII. Zustand verschlechtert sich. Die Leucoc. sind auf 4100 abgesunken. Die Pat. bekommt 2 mal 0,25 mg Strophantin, morgens 10 ccm Nucleotrat, abends 20 ccm Nucleotrat, außerdem eine Tropfdauerinfusion intravenös.

9. XII. Der Zustand verschlechtert sich immer mehr. Exitus letalis 13^h 20.

Die Bakteriologische Untersuchung von Blut in Traubenzucker sowie von Blutplatten ergab bei mehreren Kulturversuchen Sterilität.

Therapie:

3. XII.	Phanodorm 1 Tbl.
4. XII.	Luminalnatrium 2 ccm.
5. XII.	Luminalnatrium 1 ccm; Adrenalin 3×4 Teilstriche. Thyroxin, 2×1 Tabl.
6. XII.	Infusion 250 ccm Traubenzucker 5,7% + 0,5 mg Strophantin + Sympatol 1 ccm; Adrenalin und Thyroxin wie oben.
7. XII.	Nucleotrat 2×10 ccm; Bluttransfusion 200 ccm; Adrenalin und Thyroxin wie oben.
8. XII.	Nucleotrat 10 ccm; Strophantin 2×0,25 mg; Nucleotrat 20 ccm, Adrenalin und Thyroxin wie oben.

Fall III.

P . . . ., L . . . ., Baumeister, Alter: 50 Jahre,
Eintritt: 25. X. 1934. gest.: 26. X. 1934.

Klinische Diagnose: Agranulocytose.

Krankheitsbericht:

Nach Angaben der Angehörigen sei der Patient 4 Tage vor Einlieferung plötzlich mit Kopf- und Halsschmerzen nach einem abendlichen Spaziergang erkrankt. Zunächst habe man der Sache keine große Bedeutung zugelegt. Am nächsten Tag seien dann Temperaturen bis 39° aufgetreten, so daß man einen Arzt hinzuzog. —

Bei Rücksprache mit diesem wird in Erfahrung gebracht, daß der Pat. eine Mandelentzündung links mit Belägen bekommen habe, die den Verdacht auf eine Diphterie erweckte. Der Abstrich sei jedoch negativ gewesen. Der Arzt habe dem Pat. trotzdem Heilserum und Cardiazol gespritzt. —

Auf Veranlassung der Angehörigen erfolgte dann gegen den Willen des Kranken die Einweisung in die Klinik.

Aufnahmebefund:

Der Patient zeigt einen schweren Allgemeinzustand. Passive Lage, stärkere Atemnot. Haut und Schleimhäute sind stark ikterisch verfärbt. Der Mund kann infolge Kiefernsperre nur wenig geöffnet werden. Aus dem Mund werden grünlich-schwarze Eitermassen entleert. Die linke Tonsille ist mit dicken grauweißen Membranen belegt, die nach Berührung leicht bluten. Gaumen und Rachenboden sind stark entzündlich geschwollen. Dicke Drüsenpakete befinden sich in beiden Kieferwinkeln. Der Leib ist gespannt und druckschmerzhaft. Puls beschleunigt und schlecht gefüllt, R.R. 112/78. — Temp. 39,8°.

Blutbild: Leukopenie und Lymphocytose, Agranulocytose. Leucocytenwerte zwischen 2225 und 625, 1% Stabk., 0% Segmentk., 95% Lympho. Siehe auch besondere Aufstellung. Senkung stark beschleunigt, 126/Std., Bilirubin 9,12mg/%.

Verlauf:

25. X. Nach Adrenalingaben nur unwesentlicher Anstieg der Leukocyten. Therapeutisch werden gegeben: Cardiaca; Nucleotrat; Dextroseinfusion 200 ccm plus Insulin 10 Einh.

26. X. Nachdem am Abend vorher eine Besserung eingetreten war, erneute Verschlechterung. Abfall der Leukocyten auf 625, Temp. 40,1°. Multiple Hautblutungen treten auf. Der Puls ist sehr frequent, kaum fühlbar. Patient läßt Stuhl und Urin unter sich. Unter zunehmender Kreislaufschwäche Exitus.

Bakteriologischer Befund:

Drei Blutplatten und Blut in Traubenzucker.

Kultur: Grampositive plumpe anhämolysierende Kokken und grampositive plumpe Stäbchen und Fäden. (Keine als pathogen bekannten Keime.)

Therapie:

25. X. Cardiazol 4×2 ccm; Sympatol 5×1 ccm; Nucleotrat 10 ccm; Adrenalin 2×0,5 ccm; Dextroseinfusion 200 ccm 10% + Insulin 10 Einh.

26. X. Nucleotrat 10 ccm; Cardiazol 1 ccm; Strophantin 0,2 mg; Dextrose 20 ccm.

Fall IV.

M . . . ., J . . . ., Geschäftsinhaber, Alter: 24 Jahre.
Eintritt: 15. XI. 1929. Austritt: 9. IV. 30.

Klinische Diagnose: Sepsis (Aleukie).

Bericht:

Familienanamnese: Eltern und eine Schwester gesund. Von Drüsenleiden oder Tuberkulose ist in der Familie nichts bekannt.

Eigenanamnese: Der Patient hatte als Kind Keuchhusten und mit 8 Jahren Lungen- und Rippenfellentzündung, mit 11 Jahren nochmals Lungenentzündung. Er lernte Schlosserei und wurde dann Chauffeur. Seit dem 1. I. 1929 ist er selbständiger Chauffeur für Schnelltransporte. Mit 16 oder 17 Jahren machte er eine Blinddarmentzündung durch; seither war er nicht mehr krank.

Krankheitsbericht:

Die gegenwärtige Erkrankung begann mit Nasenbluten und blutigem Auswurf, der süßlich heraufkam; woher weiß der Patient nicht. Das sei etwa Ende Oktober gewesen. Allmählich sei das Zahnfleisch empfindlich geworden, so daß er der Schmerzen wegen bald das obere Ersatzstück herauslassen mußte. Das Zahnfleisch fing an zu bluten; angeblich besonders nachts, tags weniger. Auch hatte er damals etwas Schluckschmerzen.

Ein Dentist verordnete ihm Pillen und Spülungen, die ihm jedoch nicht halfen. Lediglich das Nasenbluten hörte auf, nachdem es 4 Tage lang angedauert hatte. Nun ging der Pat. zu einem Arzt, der ihm Cocain gegen die Schmerzen gab. Diese wurden jedoch kaum geringer. Ein zugezogener Zahnarzt riet zu Alkoholspülungen; doch auch hierdurch kam die Blutung nicht zum Stehen. Darauf begab sich der Pat. in die Univ.-Zahnklinik, wo durch Pinselung mit 5%iger Chromsäure die Blutung zum Stehen gebracht wurde. Die Zahnklinik schickte den Pat. zu einem weiteren Arzt, der Fieber feststellte und ihn mit dem Verdacht „Skorbut oder acute Leucämie?" in die Klinik einwies.

Aufnahmebefund:

Asthenischer magerer junger Mann, 176 cm groß, der blaß und krank aussieht. Schleimhäute mäßig durchblutet. Am linken Naseneingang und zwischen den Lippen befindet sich etwas Blut. Keine Ödeme, kein Ausschlag. Die Unterkieferdrüsen sind beiderseits etwas vergrößert und schmerzhaft. Sonstige Drüsen ohne Befund.

Kopf: Rechte Pupille kleiner als die linke, angeblich schon seit 14 Jahren. Pat. gibt an, links schlechter zu sehen als rechts. Die Nase ist wenig luftdurchgängig.

Mund: Foetor ex ore. Zunge feucht, ohne Belag, schwärzlich (Folge der Chromsäurepinselung?). Gebiß lückenhaft, teilweise cariös. Zähne und Zahnfleisch sind schmierig belegt mit teils weißlichen Schorffetzen, teils blutigen Gerinseln, besonders an den unteren Mahlzähnen. Die Zähne sind etwas locker. Kein Druckschmerz der Zähne. Dagegen ist das Zahnfleisch sehr druckschmerzhaft.

Unterkiefer: Geschwollen und druckschmerzhaft.

Rachenorgane: Ohne besonderen Befund.

Schilddrüse: Etwas vergrößert.

Brustkorb: Asthenisch flach.

Herz: Über der Aorta ist ein leises systolisches Geräusch zu hören.

Temperatur: Mittags 39,2° rectal. Abends 38° rectal.

Puls: 108/Min.

Blinddarmnarbe. Der sonstige Befund ist normal.

Vorläufige Diagnose: Stomatitis ulcerosa, Gingivitis. Ursache unbekannt. (Rauchen mit Schmutzfingern? Wirtshausessen?)

Therapie: Natürliche Zitronenlimonade, gemischte Breikost, rohe Obstbreie. Mundspülungen abwechselnd mit Tannin- und H_2O_2-Lösungen. Clauden 5 ccm intramusculär.

Verlauf:

15. XI. Zur Zeit ist der Pat. ohne Beschwerden. Morgens hat er etwas Nasenbluten. Keine Schmerzen im Mund, kein Husten, kein Auswurf, kein Herzklopfen. Der Appetit ist groß. Stuhl und Harn o. B. Der Schlaf ist besser.

16. XI. Die Temperatur schwankt zwischen 36 und 39°. Es wird ein Blutbild gemacht, das folgende Werte ergibt:

Hb.	:	70%	
Rote	:	3,5 Mill.	
F.I.	:	1,0	
Weiße.	:	2450 !!	
Jugendf.	:	14%	Leichte Anisocytose,
Lymphoc. gr.	:	14%	minimale Blättchenzahl.
Lymphoc. kl.	:	59%	
Segmtk.	:	6% !!	
Stabk.	:	6%	
Eosinoph.	:	1%	

Das Blutbild deutet auf eine Agranulocytose. — Daher:

1. Seidenfäden in die Zahnalveolen zur Kultur.
2. Blut zur Agglutination zur Ty.-Gruppe.
3. Blut in Traubenzucker zur Kultur.
4. Blut für W. A. R. (Auffällige Rotfärbung des Serums.)

Therapie: Collargol 5% 1,0 i. v.; Strophantin 0,25 mg i. v.; Coffein.

Zuziehung eines Zahnarztes: Wegen der Neigung zu Blutungen konservative Behandlung der Zähne.

17. XI. Pat. sieht etwas elender aus, fühlt sich jedoch wohl. — (Blutbild siehe Tabelle.) Blutdruck: 130/40. Milz nicht palpabel, 9 cm breit. Pat. weigert sich gegen Einspritzungen. Die Temperatur ist unverändert, Puls 104/Min. Urin ist eiweißfrei, deutliche Aldehydreaktion in der Kälte. — Eine Stunde nach einer Collargolspritze tritt heftiger Schüttelfrost auf. Die Zahnfleischblutung steht, dagegen hat sich wieder Nasenbluten eingestellt. Ein Rhinologe wird zugezogen und stellt fest, daß die Blutung aus dem Locus Kieselbach stammt. Ätzung mit Trichloressigsäure nützt nichts. Auf eine Kompression mit Jodoformgaze hin steht die Blutung. — Eine Untersuchung des Augenhintergrundes ergibt keine deutlichen Blutaustritte.

Therapie: Cardiaca: Statt Strophantin Digipurat 0,2 als Suppositorium. Coffein als Bohnenkaffee. Bei Bedarf Kampfer subcutan. Schnaps. Clauden intramusculär.

18. XI. Pat. unverändert euphorisch, auch objektiv ist keine Änderung im Zustand feststellbar. Die Zunge ist schwarz, feucht; Herztöne etwas unrein, kein Geräusch; Herztätigkeit rhytmisch. Lunge und Leber sind o. B., die Milz wie am Tage vorher. Nirgends sind Hautblutungen zu sehen. (Blutbild siehe besondere Aufstellung.)

Bakteriologischer Befund: Die Untersuchung des am 16. XI. eingesandten Blutes nach Gruber-Widal ist negativ verlaufen.

Die Untersuchung der am 16. XI. eingesandten Seidenfäden mit Gingivasekret ergaben bei Kultur: Streptokokkus viridans und Staphylococcus aureus anhämolyticus.

Blut in Traubenzuckerbouillon ergab bei mehreren Kulturversuchen Sterilität.

19. XI. Keine Veränderung des Befindens. Kein Nasenbluten, geringes Zahnfleischbluten. Geringe Rötung und Schwellung am Gaumenbogen links. Zunge unverändert schwarz, feucht. Herztätigkeit gut, 90/Min. Temperatur am Morgen etwas niedriger, 37,6° rectal. (Blutbild siehe besondere Aufstellung.) Es wird Blut zur bakteriologischen Untersuchung entnommen. Es zeigt sich, daß das Blut an diesem Tage rasch gerinnt. Der bakt. Befund ist negativ.

20. XI. Das Befinden ist unverändert, der Pat. wird im Chefkolleg vorgestellt. Die Untersuchung ergibt geringe Blutungen am Zahnfleisch und im

Rachen. Herz ohne Geräusch. Die Milz ist nicht tastbar, 11 cm lang. Keine Blutungen an der Körperhaut. Die Urinprobe ergibt Aldehydreaktion bei Kälte. Blutdruck 130/45. Als Blutgruppe wird Ø festgestellt. (Blutbild siehe besondere Aufstellung.)

21. XI. Die Temperatur bessert sich weiter. Das subjektive Befinden ist euphorisch. Zahnfleischblutungen gering. Der Nasentampon wird entfernt, das Blut steht.

22. XI. Pat. wird im Kolleg vorgestellt. Es wird Harn zur bakteriologischen Untersuchung eingeschickt. Eine Röntgenaufnahme der Lunge ergibt keinen Anhaltspunkt für frische spezifische Prozesse.

23. XI. Weitere Besserung des Zustandes. Keine Zahnfleischblutungen mehr.

24. XI. Die Untersuchung des am 22. XI. eingesandten Urins ergab im
Sediment-Ziehl-Präparat: keine Tuberkelbazillen,
Sediment-Gram-Präparat: grampositive Kokken,
in der Kultur: weiße Staphylokokken.

26. XI. Seit gestern morgen Durchfall. Der Pat. meint, er habe sich auf dem Abort erkältet. Temperatur morgens 39° rectal. Das Zahnfleisch und die Zunge sind wieder etwas blutig.

27. XI. Der Pat. hat mit Aspirin stark geschwitzt. Der Durchfall ist behoben. Das Zahnfleisch blutet etwas stärker. Die Untersuchung des am 26. XI. eingesandten Stuhles ergibt folgenden Befund: Wenig säurefeste Stäbchen vom Aussehen der Tuberkelbazillen. Die Untersuchung des Urins ergab:
Sediment-Ziehl-Präparat: Keine Tuberkelbazillen,
Sediment-Gram-Präparat: Keine sicher erkennbaren Bakt.
Kultur: Weiße Staphylokokken und vergrünende Streptok.

28. XI. Immer noch Zahnfleischblutungen.

29. XI. Keine Zustandsänderung. Herz, Milz und Leber ohne besonderen Befund.

30. XI. Collargol 0,5 ccm i. v. wurde gut vertragen. Die Untersuchung des am 26. XI. eingesandten Stuhles auf Typhus, Paratyphus bezw. Ruhr blieb ohne Erfolg.

Die Untersuchung des am 28. XI. eingesandten Urines auf Tuberkelbazillen blieb ohne Ergebnis.

2. XII. Angeblich infolge der Collargolspritze stärkere Blutung des Zahnfleisches. Es wird weiter Colargol gespritzt und zwar 1 ccm, später Collargol 3% 0,5 ccm.

6. XII. Gestern auf Collargol 1 ccm hin stärkere Zahnfleischblutung. Pinselung mit 20%iger Milchsäure.

10. XII. Die Blutungszeit wird untersucht, sie ist normal. Die Gerinnungszeit ist verlängert.

Am 10. und 11. XII. erfolgt ein Absinken der Temperaturen, die von da ab unter 37° bleiben, mit einer Ausnahme am 29. III., wo einmal 39,7° gemessen wird; das Fieber fällt jedoch dann wieder ab und bleibt um 37°. Zwischen dem 10. und 17. XII. steigen die Leukocytenwerte von 2075 auf 4850. An Erythrocyten wird am 17. XII. 1,7 Mill. gegenüber 1,23 Mill. am 10. XII. gezählt. Die Zellen der myeloischen Reihe kommen von 22% auf 55%. Vom 15. XII. ab ist ein Anstieg der Vitalgranulierten zu beobachten.

16. XII. Die Untersuchung des am 10. XII. eingesandten Blutes blieb aerob sowie anaerob ohne Ergebnis.

7. II. Eine Augenuntersuchung ergibt folgendes: Visus rechts 7/10, links 9/10; in der Nähe beiderseits kleine Schrift. Fundus: In der Macula rechts eine große, mäßig begrenzte, frische präretinale Hämorrhagie, peripher nach unten ein älterer Blutungsherd. In der linken Macula eine große präretinale Hämorrhagie, weiter peripher eine größere solche, beide mit Blutspiegel. Auch sonst kleinere Fundusblutungen.

28. II. Die Untersuchung von eingesandtem Blut in Galle ergab keine Typhus-, keine Paratyphus- und keine Ruhrbazillen. Diejenige von Blut in Traubenzucker ergab keinen Befund.

29. III. Die Temperatur ist, wie schon seit dem 23. III., unter 37°. Es wird folgendes Blutbild ausgezählt:

Erythroc.:	2,18 Mill.
Hämoglobin:	38%
Färbeindex:	0,9
Leukocyten:	2600
Stabkeringe:	3%
Segmentkern.:	22%
Lymphocyten:	74%
Monocyten:	1%

9. IV. Der Patient wird entlassen.

Nachtrag:

Am 26. VI. wurde der Pat. mit den Zeichen einer schweren aplastischen Anämie in das Schwabinger Krankenhaus eingeliefert, wo er am folgenden Tag starb. Pat. gab noch an, daß die vorher beobachteten und beschriebenen Blutungen sich wiederholt hätten und später in großem Ausmaße aufgetreten seien.

Eine am 26. VI. ausgezähltes Blutbild ergab folgende Werte:

Hb.	:	15%
Rote	:	566.250
F.I.	:	1,3
Weiße	:	3150
Neutro.	:	65%
Lympho.	:	28%
Mono.	:	7%

Senkung nach 2 Stunden: 181 mm.

Sektionsbefund:

Perniciöse aplastische Anämie. Keine Hämatopoese der langen Röhrenknochen, geringen Grades der Wirbelkörper. — Ausgedehnte Blutungen in den Lungen; subpleurale, subepicardiale Blutungen. Blutungen in der Schleimhaut des Rachens, des Kehldeckels und der Tonsillen. Hochgradige Hämosiderose der Leber. (Eisenreaktion +++.) Verfettung des Herzmuskels (Tigerfell), insbesondere der Trabekel und Kammermuskulatur des Linken Herzens. Schlaffes dilatiertes Herz. — Keine Milzschwellung. — Hochgradige Anämie des Gehirns. — Atherosklerose der Brust- und Bauchaorta ersten Grades. — Blutaussaat nach 48 Stunden steril. Blutausstrich: Normocyten.

Therapie:

15. XI. Magnesium sulfuricum 30 ccm, Clauden 5 ccm i. v.
16. XI. Collargol 1 ccm i. v.; Strophantin 0,25 mg i. v.; Gurgeln; Clauden; Magnesium sulfuricum.
17. XI. Clauden; Coffein 2×0,2; Digipurat als Supp. 0,2; Gurgeln.
18. XI.—24. XI. Therapie wie am 17. XI.
25. XI. Vigantol 2×1 P.; Hepatops 2×; Digipurat.
26. XI. Vigantol 2×1 P.; Kalzan 2×2 Tabl.; Hepatops; Digipurat.
27. XI. Kalzan; Hepatops; Digipurat; Gurgeln.
28.—29. XI. Therapie wie am 27. XI.
30. XI. Collargol 0,5 ccm; sonst Therapie wie am 27. XI.
1. XII. Therapie wie am 27. XI.
2. XII. Collargol 1 ccm; sonst Therapie wie am 27. XI.
3. XII. Therapie wie am 27. XI.
4. XII. Collargol 1 ccm, sonst Therapie wie am 27. XI.
5. XII. Therapie wie am 27. XI.
6. XII. Gurgeln.
7. XII. Kalzan 2×2 Tabletten.
8. XII. Coffein 2×0,2; Kalzan; Gurgeln mit Salzwasser.

9. XII. Coffein; Gurgeln mit Salzwasser.
10. XII. Coffein; Pinseln mit Milchsäure 20%; Kalzan 2×3 Tabl.; Stomopon 4 Tabl.
11. XII. Gurgeln mit H_2O_2 10% und Salbeitee; Stomopon 8 Tabl.; Kalzan.
12. XII. Kalzan 3×2 Tabl.; Stomopon 6 Tabl.; Gurgeln mit H_2O_2 10% und Salbeitee.
13. XII.—28. XII. Therapie wie am 12. XII.
29. XII. Ferrum reductum 4×2 Tabl.; sonst Therapie wie am 12. XII.
30. XII. Kalzan 3×2 Tabl.; Stomopon 6 Tabl.; Ferrum Reductum 4×4 Tabl.; Gurgeln mit H_2O_2 10% und Salbeitee.
31. XII. 1929 — 7. I. 1930. Therapie wie am 30. XII. 1929.
8. I.—28. I. Ferrum reductum 4×5 Tabl.; sonst Therapie wie am 30. XII. 29.
29. I.—3. II. Stomopon wird abgesetzt; sonst Therapie wie am 30. XII. 29.
4. II. Luminal 0,2; Ferrum reductum 4×5 Tabl.
5. II.—8. II. Therapie wie am 4. II.
9. II. Jodkali 3×1 Eßl.; sonst Therapie wie am 4. II.
10.—14. II. Therapie wie am 9. II.
15. II. Jodkali 3×1 Eßl.; Ferrum reductum 4×5 Tabletten.
16.—21. II. Therapie wie am 15. II.
22. II. Jodkali 3×1 Eßl.; Calcium 3×1 Eßl.; Ferrum reductum 4×5 Tabl.
23.—25. II. Therapie wie am 22. II.
26. II. Jodkali 3×1 Eßl.; Calcium 3×1 Eßl.; Ferrum Reductum 4×5 Tabl.; Luminal 0,2.
27. II.—1. III. Therapie wie am 26. II.
2.—14. III. Calcium wird abgesetzt, sonst Therapie wie am 26. II.
15.—18. III. Jodkali 3×1 Eßl.; Ferrum reductum 4×5 Tabl.
19. III. Jodkali 3×1 Eßl.; Ferrum Reductum 4×5 Tabl.; Menthaform 3×1 Pl.
20.—27. III. Jodkali wird abgesetzt; sonst Therapie wie am 19. III.
28. III.—9. IV. Ferrum reductum 4×5 Tabletten.
(Austritt des Patienten)

Blutbilder zu Fall I.

Datum	2. V.	3. V.	4. V.	5. V.	6. V.	7. V.	8. V.	9. V.	10. V.	11. V.	12. V.	13 V.	14. V.	15. V.
Rote : Mill.	3.9	3.89	4.15	3.76	4.9	3.8	3.7		3.8					
Hb. : %	78	68	71	69	70	61	61		60					
Färbe Index	1.0	0.9	0.69	0.9	0.7	0 8	0.8		0.8					
Weiße :	2300	2400	2700	2550	4400	2550	2750	2400	2750	3800	2800	3400	2550	5500
Stabk. : %	9	16	9	13	17	24	24	20	23	20	33	31	34	25
Sgmtk. : %	5	9	4	5	7	2	5	9	26	17	6	7	27	23
Eosph. : %	1		1	1				3	1		1	1	3	
Basoph.: %												1	?71	?74
Myelc. : %														3
Myelb. : %								2	3	3	31	20	6	12
Jugendf.: %	3	2	4	2	2	4	3	4	8	9	12	10	3	11
Lympho.: %	68	66	70	63	44	53	52	57	28	53	16	14	23	15
Monoc. : %	14	8	13	16	29	17	16	9	10	8	4	8	7	9

Blutbilder zu Fall II.

Datum	4. XII.	5. XII.	6. XII	7. XII.	8. XII.	9. XII.
Rote : Mill.	1.6		1.6	2.2	2.3	
Hb. : %	19		22	22	28	
Färbe Index	0.6		0.7	0.5	0.6	
Weiße: mo.	3600	3500	2600	3400	4100	3000
ab.		5500		9200	6200	
Stabk. : %			3		4	
Sgmtk. : %	6		12	16	10	
Lympho. : %	92		84	78	85	
Monoc. : %	2		1	6	1	

Blutbilder zu Fall III.

Datum	25. X. mgs.	25. X. abds.	26. X. mgs.
Rote : Mill.	4.05		
Hb. : %	77		
Färbe Index	0.96		
Weiße:	2225	2560	625
Stabkg. : %	1	1	1
Sgmtk. : %	0	0	0
Lympho. : %	95	95	92
Monoc. : %	2	2	5
Plasmz. : %	2	2	2

Blutbilder zu Fall IV.

Datum	16. XI.	17. XI.	18. XI.	19. XI.	20. XI.	21. XI.	22. XI.	23. XI.	25. XI.	26. XI.	27. XI.	28. XI.	29. XI.	2. XII.	4. XII.	7. XII.	9. XII.	10. XII.
Rote : Mill.	3.5	3.0		3.3		2.5		2.7	2.25			2.7		3.0	2.7	1.3		1.23
Hb. : %	70	50		60		47		50	45			48		38		32	28	29
Färbe Index	1.0	0.8		0.9		0.9		0.9	1.0			0.9		0.6		1.1		1.2
Weiße :	2450	1420	2000	2350	3000	1800	2350	2000	1700	3050	1900	2750	2000	2100	2400		2600	2075
Stabk. : %	6	1	8	3	1	2	3	1	10	5	4	5	5	8				4
Segmk. : %	6	3	22	12	19	15	13	17	17	22	23	24	17	16				18
Eosino. : %	1																	
Basoph. : %																		
Myeloc. : %													5					
Lympho. gr. : %	14	23	14	14	4	20	7	8	7	8	7	2	9	12				20
Lympho. kl. : %	59	66	52	69	72	57	70	70	65	62	66	67	57	57				52
Monoc. : %		7	4	1	2	3	1			1			2	5				6
Normob. : %																		
Unbest. : %				1		3	6	4	1	2		2	5	2				
Vitalgr.																		0.2

Fortsetzung der Blutbilder zu Fall IV.

Datum	11. XII.	12. XII.	13. XII.	14. XII.	15. XII.	16. XII.	17. XII.	19. XII.	21. XII.	23. XII.	27. XII.	7. I.	14. I.	23. I.	1. II.	21. II.	28. II.
Rote : Mill.			1.3				1.7	1.65		1.6	1.34	1.59	1.6	2 45	3.9	3.3	
Hb. : %			28				30	28		27	25	30	32	50	58	65	
Färbe Index			1.1				0.8	0.8		0.8	0.9	0.9	1.0	1.0	0 7	0.9	
Weiße :	2200	3075	3145	3750	4600	4300	4850	4800	5100	4200	4300	3875	3200	3750	4100	4450	5300
Stabk. : %		16		28	25	45	40	27			7	9	5	3	6	6	27
Segmk. : %		20		10	16	6	15	11			32	36	32	43	38	61	31
Eosino. : %					1	3	3	1					1	1	2		
Basoph. : %				1		1									2		
Myeloc. : %		1		3	1												
Lympho. gr. : %		8		5	7	9	2	11			3	6	5	4	5		7
Lympho. kl. : %		52		52	46	30	38	46			56	40	57	48	45	29	29
Monoc. : %		3		1	4	6	2	4			2	9		1	2	4	4
Normob. : %											3	2					
Unbest. : %																	2
Vitalgr.		0.25	0.15		1.3					0.5	1.1		0.7	1.4	0.8		

Zu Fall I.

Das Krankheitsbild zeigt alle Merkmale, wie sie von *Schultz* aufgestellt worden sind: Akuter Beginn mit hohem Fieber, gangräneszierende Prozesse in der Mundhöhle, typisches Blutbild, keine hämorrhagische Diathese, nur ganz geringe Beteiligung des roten Blutbildes, Exitus letalis nach wenigen Tagen. Auch das pathologisch-anatomische Bild entspricht der Norm, wenigstens was den makroskopischen Befund anbetrifft. Interessant ist die Feststellung unspezifischer Geschwüre im Darm, und ich stehe nicht an, auch diese für nekrotische Schleimhautprozesse, wie sie ja bei der Agranulocytose an allen Schleimhäuten des Körpers vorkommen, anzusehen.

Was jedoch anscheinend nicht zu dem sonstigen Befund paßt, ist das Untersuchungsergebnis des Knochenmarks. Das Mark war nicht, wie anzunehmen war, zellarm, sondern ausgesprochen zellreich und enthielt auch zahlreiche Elemente der myeloischen Reihe, wobei eine deutliche Linksverschiebung zu beobachten war. — Es handelt sich hier augenscheinlich um einen jener Fälle, bei denen weniger eine Markschädigung, als eine Sperre der Ausschwemmung für die myeloischen Leukocyten vorliegt. Daß diese Sperre dasselbe Krankheitsbild liefert wie ein Ausbleiben der Granulopoese, ist augenfällig. Um das Entstehen einer Agranulocytose zu vermeiden, müssen also Granulocyten im Blute kreisen. — Anscheinend war es durch die therapeutischen Maßnahmen gelungen, die Leukopoese des myeloischen Teiles und die Ausschwemmung wieder in Gang zu bringen, denn die Blutbilder zeigen einen gewissen Anstieg der Leukocyten, woran auch die Granulocyten prozentual entsprechend beteiligt sind. Leider waren die grob-anatomischen Zerstörungen durch die Ulzerationen schon so weit fortgeschritten (Arrosion der Arteria lingualis), daß hierdurch das Schicksal der Patientin besiegelt war.

Welche der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen für die Besserung des Blutbildes verantwortlich zu machen ist, läßt sich nicht entscheiden, da ja auch ätiologisch dafür jeder Anhalt fehlt. Ein Punkt der Therapie muß noch kurz erörtert werden. In der Krankengeschichte wird unter 1. V. die „breite Eröffnung" des Abszesses am weichen Gaumen erwähnt. Es fragt sich nun in diesem Zusammenhang, ob eine chirurgische Behandlungsmethode indiziert ist, bezw. ob bei einem an Agranulocytose leidenden Menschen ein chirurgischer Eingriff überhaupt vorgenommen werden soll. M. E. muß sich die chirurgische Behandlung lediglich auf die Inzision sich etwa bildender Abszesse beschränken. — Dem Körper sind durch den Schwund der Granulocyten die natürlichen Abwehrmittel gegen eindringende Bakterien entzogen. Durch eine operative Wunde ist nun aber diesen Tür und Tor geöffnet. Die nekrotisierenden Prozesse, die schon an und für sich eine schlechte Heilungstendenz zeigen, ergreifen den Wundbereich. Dazu kommt, daß in den Fällen mit unscharfer Begrenzung gegenüber der Panmyelophtise oft auch die Thrombocyten vermindert sind, so daß man mit schwer stillbaren Blutungen rechnen muß. Ein operativer Eingriff stellt also unter diesen Umständen ein großes Risiko dar.

Fragt man nun in diesem Fall nach der Ätiologie, so hat von den oben aufgeführten ätiologischen Faktoren die größte Wahrscheinlichkeit der innersekretorische. Bei der Patientin war die Menarche mit dem 16. Lebensjahr noch nicht eingetreten.

Zu Fall II.

Auch hier ein Fall mit typischen *Schultz'*schen Symptomen. Bemerkenswert ist die Beteiligung der Leber, welche deutlich palpabel war, wenn es auch nicht bis zu einem Ikterus kam. Die geringe Anzahl der Erythrocyten ist wohl hauptsächlich sekundärer Natur, die Folge des in der Anamnese erwähnten, lange andauernden Nasenblutens. Auch hier ist im Laufe der Behandlung ein Anstieg der Granulocyten — von 6 auf 14% — zu verzeichnen. Interessant ist der krasse Anstieg der Leukocyten am 7. XII. von 2600 auf 9100 Zellen, vielleicht eine Folge der Bluttransfusion. Auch in diesem Falle gilt das zu Fall I über chirurgische Behandlung gesagte. Bei der Entfernung einer „Blase" am Unterkiefer zeigen sich sehr starke Blutungen, die nur schlecht zu stillen sind. Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigt sich diese Stelle ulzeriert und in größerer Ausdehnung mit schmierigen Belägen bedeckt. Wieder grenzen sich die Nekrosen nach dem Eingriff nicht ab, sondern greifen um sich.

Auch bei diesem Fall drängt sich bei der Frage nach der Ätiologie die Erklärung durch endokrine Störungen auf. Die Frau ist durch Röntgenstrahlen kastriert worden, wenigstens läßt die Anamnese stark darauf schließen. Andererseits verliert diese Erklärung sehr an Wahrscheinlichkeit dadurch, daß der Eingriff bereits 6 Jahre zurückliegt.

Zu Fall III.

Einer derjenigen Fälle, die von *Schultz* als nicht zur Agranulocytose gehörig betrachtet werden, da kurz vor dem Tode des Pat. multiple Hautblutungen auftraten. Auffällig ist der starke Ikterus. Es muß sich um eine besonders schwere, akut aufgetretene Schädigung des granulopoetischen Apparats gehandelt haben. Das rote Blutbild war nicht oder fast nicht beeinflußt. Bei den Leukocyten zeigte sich am 26. X. ein rapider Schwund, mit welchem auch das Auftreten der Hautblutungen zusammentrifft. Bemerkenswert ist die Konstanz der prozentualen Verteilung der Zellen während der gesamten Beobachtungszeit. Leider gibt der Fall ätiologisch nicht den geringsten Anhaltspunkt.

Zu Fall IV.

Der Fall weicht von den vorher beschriebenen insofern ab, als hier die Krankheit einen durchaus chronischen Verlauf zeigt. Im Vordergrund der klinischen Behandlung stehen die Blutungen aus Nase und Zahnfleisch. Auch hier hielte ich es für einen Irrtum, das Absinken der Roten als alleinige Folge einer erythropoetischen Schädigung anzusehen, sondern erblicke darin wenigstens zum Teil die dauernden Blutverluste als Ursachen. Bezeichnend dafür ist, daß die Zahl der Roten, nachdem die Blutungen standen, von 1,3 auf 3,3 Mill. anstieg. Soweit nun der Pat. vom 15. XI. bis 9. IV. behandelt wurde, zeigte

er durchaus das klinische Bild einer Agr. chronischen Charakters. Von den von *Schultz* angegebenen Symptomen war abweichend: Der chronische Verlauf, weiterhin jedoch die Beteiligung des Roten Blutbildes, soweit sie nicht auf Kosten des Blutverlustes geht. Dieser war aber bestimmt nicht die einzige Ursache der teilweise sehr niedrigen Erythrocytenwerte. — Es liegt eine große Tragik darin, daß der Pat., der am 9. IV. als „geheilt" entlassen wurde, am 26. VI. mit den Zeichen einer schweren aplastischen Anämie eingeliefert wird und tags darauf stirbt. Die Sektion zeigte das Bild einer schweren Schädigung des gesamten blutbildenden Gewebes und zwar genauso in Bezug auf die Leukopoese, wie auf die Erythropoese. Auch die Produktion von Thrombocyten dürfte wieder gelitten haben. Ausdruck der schwersten Schädigung sind die nunmehr an allen Schleimhäuten aufgetretenen Blutungen. Dieser Zustand einer allgemeinen Schädigung des blutbildenden Apparates wird aber auch schon in der Zeit vom 15. XI. bis 9. IV. bestanden haben, nur trat damals die granulopoetische Schädigung mehr in den Vordergrund. Hinweisend auf die Beteiligung auch der anderen im Knochenmark entstehenden Blutelemente sind: Die starke Verminderung der Erythrocyten, die gleich nach der ersten Einweisung diagnostizierte leichte Anisocytose, außerdem die Feststellung einer „minimalen" Blättchenzahl. Weiterhin wurde öfter eine Verlängerung der Gerinnungszeit festgestellt. Ein ophthalmologischer Untersuchungsbefund (7. II.) ergibt alte und frische praeretinale Hämorrhagien.

Wirft man nun die Frage nach der Ätiologie auf, so könnte man auf den Gedanken kommen, daß bei dem Patienten der Umgang mit Benzol in seinem Beruf vielleicht die Krankheitsursache war. Für diese Vermutung sprechen eine Reihe von Anhaltspunkten: Der Patient war früher nie ernstlich krank. Er hat sich am 1. I. als Schofför für Schnelltransporte selbständig gemacht. Von diesem Zeitpunkt an ist er wahrscheinlich mit Benzol bezw. Benzoldämpfen viel in nähere Berührung gekommen. Die Krankheit begann schleichend, die Beschwerden nahmen nur allmählich zu, was für eine chronische Vergiftung spricht. In der Klinik erholt er sich wieder, und zwar stellt sich die Hämatopoese langsam, aber in allen Teilen wieder her. Bezeichnend für die vermutete Benzolvergiftung erscheint mir ferner, daß es sich hier nicht um die selektive Schädigung der Granulopoese gehandelt hat, sondern daß doch ganz offensichtlich der gesamte hämatopoetische Apparat, soweit er vom Knochenmark abhängt, betroffen war. —

Der Patient wurde entlassen und begab sich in die für ihn schädliche Umgebung zurück. Nach kurzer Zeit stellte sich sein Leiden wieder ein. Er wartete viel zu lange ab und kam in hoffnungslosem Zustand wieder in ein Krankenhaus.

Betrachtet man den Fall unter diesem Gesichtswinkel, so handelt es sich natürlich nicht mehr um eine Agranulocytose, sondern um eine Panmyelophtise *(E. Frank)*. Setzt man jedoch die Verringerung der Erythrocytenwerte lediglich auf Kosten der Ausblutung (was ich, wie oben dargelegt, für unwahrscheinlich halte), so gehörte der Fall zu den sekundären Agranulocytosen.

Zusammenfassung der Fälle.

Betrachtet man das Gemeinsame der vier beschriebenen Fälle, so fällt auf, daß in keinem derselben eine positive Blutkultur erreicht wurde. Die positiven Kulturen aus dem Harn bei Fall IV und die Kulturen aus den Nekrosen bei den übrigen Fällen halte ich für Infekte sekundärer Art, bedingt durch den Schwund der Granulocyten. Es können also m. E. zur Erklärung der Ätiologie bei diesen vier Fällen nur Einflüsse anderer Art herangezogen werden, wie ich dies auch versucht habe. —

Sehr fruchtbar sind diese Versuche leider nicht, da sie sämtlich auf Vermutungen beruhen, die nach dem Tode der Patienten nicht mehr beweisbar sind.

Überlegt man sich, wie man die Krankheit wirklich bekämpfen bezw. die erschreckend hohe Ziffer der Mortalität etwas herabdrücken könnte, so glaube ich, daß eine möglichst frühe Diagnose einigen Erfolg verspricht. In keinem der Fälle ist von dem behandelnden Arzt die Krankheit richtig diagnostiziert worden. Keiner hat ein Blutbild gemacht, wa ja differentialdiagnostisch ausschlaggebend ist. In Fall I, II und IV sind deutliche Erfolge der Therapie sichtbar geworden. Diese Erfolge zeigen besonders klar graphische Vergleiche zwischen Leukocytenzahl pro cmm und Granulocytenzahl pro cmm (nicht in Prozent). Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß eine zielbewußte Therapie im Anfangsstadium mehr Erfolg verspricht als später, besonders, wenn die Nekrosen lebenswichtige Organe bedrohen. In den Fällen, wo die Besserung soweit vorgeschritten ist, daß eine Entlassung verantwortet werden kann, ist es ratsam, die Patienten noch monatelang genau zu beobachten, da ja Rezidive häufig sind. Was endlich die Therapie angeht, so ist wohl keine der Maßnahmen überflüssig. Im Gegenteil! Solange die Ätiologie der Agranulocytose derart unklar ist, wird man alle irgendwie einschlägigen therapeutischen Maßnahmen versuchen müssen.

Ergebnis.

1. Es wurden vier Fälle beschrieben, davon ein Fall mit Hemmung der Ausschwemmung der granulocytären Elemente ins Blut und einer mit unscharfer Begrenzung des Krankheitsbildes in Bezug auf Panmyelophtise.
2. Es ist sicher, daß es Übergänge von Agranulocytose zur Panmyelophtise gibt. (Fall IV.)
3. Es gelang in keinem der vier Fälle, die Ätiologie einwandfrei festzustellen.
4. Von chirurgischen Eingriffen ist bei Agranulocytose abzuraten, da der Körper nicht über seine natürlichen Schutzmittel verfügt, um auch nur den geringsten Wundinfekt wirksam zu bekämpfen.
5. Es ist kaum möglich, einer der angewandten therapeutischen Maßnahmen eine besonders günstige Wirkung zuzuschreiben, obwohl der Therapie in Toto ein Erfolg nicht abgestritten werden kann.
6. Wichtig zur Bekämpfung der Krankheit ist eine frühe Diagnose durch ein exaktes Blutbild und in den Fällen, die in Heilung übergehen, eine genaue Überwachung des Blutbildes auf lange Zeit.

Quellenangabe:

Aubertin, Blancstein, Lehmann, Zwei Fälle von Agranulocytose. Bull. Soc. méd. Hop. Paris 45. 6. 7. 8. 1929.

Bantz, Beitrag zur Frage der Agranulocytose. Münch. med. Wschr. 1925, 1200.

Blancstein s. u. Aubertin.

Bock, Über die Pathogenese der Agr. (Typus Schultz) und anderer leukopenischer Zustände. Zntrbl. f. Innere Med. 56. Jgg. 13. 1935.

Brogsitter, v. Kreß, Über die „Agranulocytose"-Krankheit. Eine Kritik der Kasuistik und eigene klinische Beobachtungen. Virchows Arch. 276. 768. 1930.

Chiari, Redlich, Zur Frage der Agranulocytose, Wien klin. Wschr. 1926. 1510.

Citron, Hirschfeld, Über hämorrhagische Diathesen und aplastische Anämie bei Syphilisbehandlung, Med. Klin. 1925, 805.

David, Zur Frage der Agranulocytose, Med. Klin. 1925, 33.

Ehrmann, Preuß, Über Leukopenie und Schwund der Granulcyten bei Sepsis, Klin. Wschr. 1925, 267.

Elkeles, Beitrag zum Krankheitsbild der Agranulocytose, Med. Klin. 1924, 1628.

Feer, Beitrag zur Frage der Agranulocytose, Schweiz. med. Wschr. 1926, 551.

Frank, E., Aleukia Hämorrhagica, Berlin, Klin. Wschr. 1915, Nr. 37 u. 41.

— — Die Hämorrhagischen Diathesen in Schittenhelm, Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Gewebe, Berlin 1925.

Friedemann, Über Angina agranulocytotica. Med. Klin. 1923, 41, 1357.

— — Angina agranulocytotica, Ztrlbl. H. N. O. 13, 473, 1926.

— — Heilung der Angina agranulocytotica durch Röntgenstrahlen. Dtsch. med. Wschr. 1927. 2193.

— — Sitzungsber. d. Berl. med. Ges. 19. X. 1927, Klin. Wschr. 1927, 2309.

— — Angina agranulocytotica, Zentrlbl. d. klin. Med. 108, 54, 1928.

Friedemann, Elkeles, Die Röntgenbehandlung der Agranulocytose, Dtsch. med. Wschr. 1930, 947.

Gorke, Auftreten aplastischer Anämie nach Salvarsan. Münch. med. Wschr. 1920, 1226.

Harkins, Granulocytopenia and agranulocytotic Angina with recovery. Arch. int. med. März 1931.

Hartmann, s. u. Stern, bezw. Licht.

Hartwich, Das Krankheitsbild der Agranulocytose, Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderhlkd. 41, 202, 1931.

Hellmann, Verhandlungen der Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1935, 164.

Hirsch, Über die Angina agranulocytotica, Münch. med. Wschr. 1927, 762.

Hirschfeld, s. u. Citron.

Holtz, Verhandlungen der Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1935, 242.

Houser, s. u. Rose.

Jackson, Parker, Taylor, Untersuchungen über Krankheiten der lymphatischen und myeloischen Gewebe. VI. Die Behandlung der malignen Neutropenie mit Pentosenucleotiden. J. amer. med. Assoc. 97, 1436—1440. 1931.

Jagič, Spengler, Klinik und Therapie der Blutkrankheiten, Berlin 1928.

Jacobowitz, s. u. Schultz.

Kaznelson, Zur Frage der Agranulocytose, Med. Klin. 1928, 658.

Kleeberg, Experimentelle Agranulocytose und Streptokokkenwachstum. Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1927, 326.

Klemperer, erwähnt in Henke, Lubarsch, Handbuch d. spez. path. Anat. und Histol.

Köhler, Aleukie und Agranulocytose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 155, 155, 1927.
Lehmann s. u. Aubertin.
Léon, Über gangräneszierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 143, 118, 1923.
Licht, Hartmann, Zur Frage der Agranulocytose. Dtsch. med. Wschr. 1925, 1518.
Marchand, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1913. 110, 359.
Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin, 1931.
— — Differentialdiagnose der Inneren Med. Leipzig, 1936.
Ottenheimer, Beitrag zur Klinik d. Agranulocytose. Med. Klin. 1928, 1236.
Parker, s. u. Jackson.
Preuß s. u. Ehrmann.
Redlich s. u. Chiari.
Rose, K., Musser Houser, The identity of socalled Agranucytotic Angina. Arch. f. Inn. Med. 43, 533, 1929.
Santessor, erwähnt in E. Frank. Die hämarrhagischen Diathesen, Schittenhelm, Blutkrankheiten, 1925.
Schäfer, Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 151, 191, 1926.
Schittenhelm, Klinik des reticuloendothelialen Systems, die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe, Berlin 1925.
Schottmüller, Die puerperale Sepsis, Münch. med. Wschr. 1928, 37—38.
Schultz, Gangräneszierende Prozesse und Defekte des Granulocytensystems, Dtsch. med. Wschr. 1922, 1495.
— — Die acuten Erkrankungen der Gaumenmandeln und ihrer unmittelbaren Umgebung, Monogr. J. Springer, Berlin 1925.
— — u. L. Jacobowitz, Die Agranulocytose. Med. Klin. 1925, 1640.
— — Neuere Erfahrungen über Agranulocytose. Münch. Med. Wschr. 1928, 1667.
— — Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1935, 179.
Selling, Beitrag zur Pathol. Anat. und allg. Pathol. Bd. 51, 227.
Spiethoff, Ein Fall von aregenerativer perniciöser Anämie, Fol. Hämat. (Lpz.) 30, 230, 1924.
Steinert, Inaugural-Diss. Berlin, 1930.
Stern, Hartmann, Über die Merkmale seltener Bluterkrankungen (Agranulocytose, Panmyelophtise, Essentielle Thrombopenie). Klin. Wschr. 1928, 1230.
Sternberg, Kap. Blutkrankheiten in Henke, Lubarsch, Handbuch der spez. pathol. Anat. und Histologie.
Stursberg, Med. Klin. 1912, 520.
Taylor s. u. Jackson.
Türk, Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulocytensystems, Wien. klin. Wschr. 1907, 6.
Weiß, J., Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Schultz'schem Symptomenkomplex (Mucositis necroticans agranulocytica) acuter Leukämie und septischem Infekt. Wien. Arch. f. Klin. Med. 14, 303, 1927.
Zadek, Zur Frage der Agranulocytose. Med. Klin. 1925, 695.
Zikowski, Zur Frage der Agranulocytose, Wien. klin. Wschr. 1927, 1376 u. 1420.
— — Beitrag zur Frage der sog. Agranulocytose, Wien. klin. Wschr. 1928, 1044.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Alfred Schittenhelm* für die freundliche Überlassung des Themas und die liebenswürdige Übernahme des Referates zu danken.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. *Friedrich Tiemann* für freundliche Unterstützung.

Lebenslauf.

Am 11. April 1912 wurde ich, Walter *Lauer-Schmaltz,* als Sohn des Dipl.-Ing. Eugen Lauer-Schmaltz und seiner Ehefrau Julia, geb. Schmaltz, zu Offenbach a. M. geboren.

Nach 2½jährigem Vorschulbesuch in Miltenberg a. M. und Offenbach a. M. trat ich Ostern 1921 in die Sexta der Hessischen Oberrealschule am Friedrichsplatz zu Offenbach a. M. ein, an welcher Anstalt ich am 7. III. 1930 die Reifeprüfung bestand. Von Ostern 1930 bis Ostern 1931 war ich als kaufmännischer Volontär in Hannover und Offenbach a. M. tätig. Dann bezog ich im S.S. 1931 die Universität Marburg, wo ich am Schlusse des S.S. 1933 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im W.S. 1933 schrieb ich mich an der Universität Berlin ein, im S.S. 1934 an der Universität Würzburg. Von da ab studierte ich in München, wo ich während des W.S. 1936 das medizinische Staatsexamen bestand.

Buchdruckerei Gebrüder Giehrl, München 22, Kaulbachstraße 51a